

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mesalazin Orion 1 g suppositorier

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje suppositorium innehåller 1 g mesalazin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Suppositorium

Torpedformat gråvitt till lätt violett-rödaktigt suppositorium.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mesalazin Orion är indicerat vid distal ulcerös kolit (proktit och proktosigmoidit) för:

- behandling av lindriga eller måttliga akuta exacerbationer;
- underhållsbehandling vid remission.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosen ska justeras individuellt enligt läkarens kriterier, beroende av patientens tillstånd och sjukdom.

Rekommenderad dos för vuxna är:

- Behandling av lindriga till måttliga akuta exacerbationer: ett suppositorium en gång dagligen (1 g).
- Underhållsbehandling vid remission: ett suppositorium en gång dagligen (1 g). En lägre effektiv dos kan övervägas (i detta fall ska 500 mg suppositorier användas).

Pediatrisk population

Mesalazin Orion rekommenderas inte för användning hos barn under 6 år på grund av att det saknas säkerhets- och effektdata. Det finns begränsat med information från användning hos barn mellan 6 och 18 år. Tillgängliga data finns beskrivna i avsnitt 5.1 men inga dosrekommendationer kan ges.

Administreringssätt

För att uppnå avsedd effekt ska Mesalazin Orion användas regelbundet och konsekvent, antingen under den akuta fasen eller vid långtidsbehandling i underhållsfasen.

Det rekommenderas att tömma tarmen före administrering av suppositoriet.

Suppositorier ska föras in medan patienten ligger på vänster sida, och det rekommenderas att patienten ligger kvar i den positionen i ungefär en timme.

Suppositorier ska föras djupt in i anus och ska hållas kvar i rektum i 1-3 timmar för att öka effekten.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen (mesalazin), salicylater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Gravyt nedsatt njurfunktion eller gravyt nedsatt leverfunktion.
- Hemmoragisk diates.

4.4 Varningar och försiktighet

- Behandling med Mesalazin Orion ska utföras under medicinsk övervakning.
- Kontroll av blodprover (fullständig blodstatus, leverfunktionstester såsom transaminaser, kreatinin) och urinprover ska utföras två veckor efter påbörjad behandling och med 4 veckors intervall i 3 månader. Om proverna är normala ska uppföljningsprover tas var 3:e månad. Om ytterligare symtom uppkommer ska prover tas omgående.
- Patienter med nedsatt njurfunktion och/eller nedsatt leverfunktion ska övervakas noga. Om njurfunktionen försämras under behandling bör mesalazin-inducerad nefrotoxicitet misstänkas.
- Fall av nefrolitiasis har rapporterats vid användning av mesalazin, inklusive stenar med ett mesalazininnehåll på 100 %. Det rekommenderas att se till att tillräcklig mängd vätska intas under behandlingen.
- Patienter med lungsjukdom, speciellt astma, bör övervakas mycket noga under behandling med mesalazin.
- Hos patienter som tidigare varit överkänsliga mot sulfasalazin bör behandling med Mesalazin Orion ske under noggrann medicinsk övervakning. Behandlingen ska omedelbart avbrytas om akuta symtom på intolerans såsom krampor, akut buksmärta, feber, huvudvärk och svåra hudutslag uppkommer.
- Mesalazin-inducerade överkänslighetsreaktioner i hjärtat (myokardit och perikardit) har i sällsynta fall rapporterats.
- Allvarlig bloddyskrasi har rapporterats i mycket sällsynta fall vid behandling med mesalazin. Samtidig behandling med mesalazin kan öka risken för bloddyskrasi hos patienter som behandlas med azatioprin eller 6-merkaptopurin. Behandlingen ska avbrytas om det finns misstanke eller bevis på förekomst av dessa biverkningar.
- Försiktighet rekommenderas vid behandling av patienter med aktivt mag- eller duodenalsår.
- Allvarliga hudbiverkningar, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling. Mesalazin ska sättas ut vid första tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner, såsom hudutslag, slemhinnelesioner eller något annat tecken på överkänslighet.
- Mesalazin kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen efter kontakt med natriumhypokloritblekmedel (t ex i toaletter rengjorda med natriumhypoklorit som finns i vissa blekmedel).
- Idiopatisk intrakraniell hypertoni
Idiopatisk intrakraniell hypertoni (pseudotumor cerebri) har rapporterats hos patienter som får mesalazin. Patienter bör varnas för tecken och symtom på idiopatisk intrakraniell hypertoni,

inklusive svår eller återkommande huvudvärk, synstörningar eller tinnitus. Om idiopatisk intrakraniell hypertoni uppstår, bör utsättning av mesalazin övervägas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Samtidig användning av nefrotoxiska läkemedel såsom icke steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID:er) och azatioprin kan öka risken för njurtoxicitet.

Mesalazin kan öka den myelosuppressiva effekten av azatioprin, 6-merkaptopurin och tioguanin.

Mesalazin kan minska effekten av warfarin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Mesalazin ska inte användas under graviditet och amning såvida inte den potentiella nyttan av behandlingen överväger de möjliga riskerna enligt läkarens bedömning. Den underliggande sjukdomen (inflammatorisk tarmsjukdom, IBD) kan i sig öka risken för komplikationer under graviditeten.

Graviditet

Det är känt att mesalazin passerar placentabarriären och dess koncentration i navelsträngsplasma är lägre än koncentrationen i moderns plasma. Metaboliten acetylmisalazin återfinns i samma koncentrationer i navelsträngen och moderns plasma. Djurstudier med peroralt administrerat mesalazin tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Det finns inga adekvata välkontrollerade studier beträffande användning av mesalazin hos gravida kvinnor. Begränsade publicerade humandata på mesalazin visar ingen ökning i den totala frekvensen medfödda missbildningar. Vissa data visar en ökad frekvens av tidig födsel, fosterdöd och låg födelsevikt. Dessa graviditetsutfall kan dock även förknippas med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom.

Rubbningar i blodbild (leukopeni, trombocytopeni, anemi) har rapporterats hos nyfödda vars mödrar behandlats med mesalazin.

Ett enskilt fall av njursvikt hos det nyfödda barnet har rapporterats efter långvarig behandling med en hög dos mesalazin (2-4 g peroralt) under graviditet.

Amning

Mesalazin passerar över i modersmjölk. Mesalazinkoncentrationen är lägre i modersmjölken än i moderns plasma, medan däremot metaboliten acetylmisalazin förekommer i samma eller högre koncentrationer. Inga kontrollerade studier med mesalazin vid amning har utförts. Erfarenheten efter peroral administrering hos ammande kvinnor är hittills endast begränsad. Överkänslighetsreaktioner såsom diarré hos spädbarnet kan inte uteslutas. Om det ammade barnet utvecklar diarré ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Data från djurstudier med mesalazin visar inga effekter på fertiliteten hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte studerats.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna som är listade nedan definieras enligt följande konvention (MedDRA-konventionen): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens enligt MedDRA-konventionen		
	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, <1/1000)	Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet		Förändring i blodstatus (agranulocytos, pancytopeni, leukopeni, neutropeni, trombocytopeni, aplastisk anemi).	
Immunsystemet		Överkänslighetsreaktioner såsom allergiskt exantem, läkemedelsinducerad feber, lupus erythematosus-syndrom, pankolit.	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel.	Perifer neuropati.	Idiopatisk intrakraniell hypertoni (se avsnitt 4.4)
Hjärtat	Myokardit, perikardit.		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Allergiska lungreaktioner (dyspné, hosta, allergisk alveolit, eosinofil pneumoni, lunginfiltration, pneumonit).	
Magtarmkanalen	Obehag, buksmärta, diarré, flatulens, illamående, kräkningar.	Akut pankreatit. Förvärrade kolitsymtom.	
Lever och gallvägar		Förändringar i leverfunktionstester (ökade transaminasstegring och kolestatiska parametrar), hepatit, kolestatisk hepatit.	
Hud och subkutan vävnad	Fotosensitivitet*	Alopeci. Erytema multiforme	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens- Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)**
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi, artralgi.	
Njuror och urinvägar		Interstitiell nefrit, renal insufficiens, nefrotiskt syndrom.	Nefrolitiasis
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Oligospermi (reversibel).	

*Fotosensitivitet: Mer allvarliga reaktioner rapporteras hos patienter med befintliga hudsjukdomar såsom atopisk dermatit och atopiskt eksem.

****Allvarliga hudbiverkningar**, som läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrols (TEN), har rapporterats i samband med mesalazinbehandling (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av toxicitet vid överdosering har rapporterats.

Under normala omständigheter är absorptionen från kolon begränsad. Eftersom det inte finns någon specifik antidot ska behandlingen vara symptomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid intestinala inflammationer. Aminosalicylsyra och liknande medel. ATC-kod: A07EC02.

Verkningsmekanism

Mesalazin Orion innehåller mesalazin, också känd som 5-aminosalicylsyra, som har en antiinflammatorisk effekt via en mekanism som ännu inte är helt klarlagd. Mesalazin har visat sig kunna hämma LTB₄-stimulerad migration av intestinala makrofager och därmed minska intestinal inflammation genom att begränsa migrationen av makrofager till inflammerade områden. Produktionen av proinflammatoriska leukotriener (LTB₄ och 5-HETE) i tarmväggens makrofager hämmas. Det har visats att mesalazin aktiverar PPAR- γ -receptorer som neutraliserar nukleär aktivering av tarmens inflammatoriska respons.

Farmakodynamisk effekt

I laboratorieförsök har mesalazin hämrat cyklooxygenas och därmed också frisättningen av tromboxan B₂ och prostaglandin E₂ men den kliniska relevansen av denna effekt är ej klarlagd. Mesalazin hämmer bildningen av trombocytaktiverande faktor (PAF). Mesalazin är också en antioxidant, det har visat sig minska bildningen av reaktiva syreprodukter och fånga upp fria radikaler.

I kliniska studier på patienter med aktiv distal ulcerös kolit (proktit / proktosigmoidit) var behandling med mesalazin 500 mg och 1 g suppositorier i olika dosregimer (en gång dagligen/två gånger dagligen/tre gånger dagligen) effektiv för att inducera klinisk, endoskopisk och histologisk remission av sjukdomen. Långtidsbehandling med mesalazin suppositorier var effektiv och säker för att bibehålla remission hos patienter med distal ulcerös kolit.

Pediatrik population:

I en klinisk studie med 49 pediatrika patienter (5-17 år) med mild till måttlig ulcerös proktit gav behandling med mesalazin 500 mg suppositorier en gång dagligen signifikant minskning av sjukdomsaktivitetsindex efter 3 och 6 veckor.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Allmänna egenskaper hos den aktiva substansen

Farmakokinetik och lokal tillgänglighet: Den terapeutiska aktiviteten av mesalazin beror på den lokala kontakten mellan läkemedlet och det påverkade området i tarmslemhinnan.

Mesalazin Orion suppositorier är utformade för att åstadkomma hög koncentration av mesalazin i de distala delarna av tarmkanalen med en låg systemisk absorption. Suppositorierna är verksamma i rektum.

Absorption: Absorptionen efter rektal administrering är låg, men beror av dosen, formuleringen och omfattningen av spridningen.

Baserat på kvantiteter som återfanns i urinen från friska försökspersoner vid jämviktstillstånd, bedömdes att ungefär 10 % av dosen absorberas efter administrering av en daglig dos på 2 g suppositorier (1 g x 2).

Distribution: Plasmaproteinbindningen är ungefär 50 % för mesalazin och ungefär 80 % för acetylmесalazin.

Metabolism: Mesalazin metaboliseras både presystemiskt av tarmslemhinnan och systemiskt i levern till N-acetylmесalazin (acetylmесalazin). Kolonbakterier bidrar också till viss acetylering. Acetylering tycks vara oberoende av patientens fenotyp för acetylering.

Acetylmесalazin antas vara kliniskt inaktivt men detta återstår att bekräfta.

Eliminering: Plasmahalveringstiden är ungefär 40 minuter för mesalazin och 70 minuter för acetylmесalazin.

Båda substanserna utsöndras via urin och faeces. Det som utsöndras via urin består huvudsakligen av acetylmесalazin.

Patientfaktorer

Hos patienter med nedsatt lever- och njurfunktion minskar eliminationshastigheten (clearance) för 5-ASA och detta leder till en ökad koncentration av mesalazin, som i sin tur kan innebära en ökad risk för nefrotoxiska biverkningar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Nefrotoxiska effekter har visats i alla undersökta arter. Doser i råtta och apa och plasmakoncentrationer vid "No Observed Adverse Effect Levels" (NOAELs) överskred dem som används hos människor med en faktor 2-7,2. Ingen signifikant toxicitet avseende magtarmkanalen, lever eller hematopoetiska systemet har observerats hos djur.

Testsystem *in vitro* och studier *in vivo* visade inga tecken på mutagena effekter. Studier avseende den tumörframkallande potentialen i råtta visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörincidensen.

Djurstudier med mesalazin administrerat oralt indikerar inte några direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet, graviditet, embryofetal utveckling, förlossning eller postnatal utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Härdfett

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Suppositorierna är förpackade i en blisterremsa av PVC/PE.

Varje förpackning innehåller 12, 24, 30 eller 100 suppositorier.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

FAES FARMA S.A.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 - Leioa (Bizkaia)
Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

58602

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-05-08

Datum för förnyat godkännande: 2025-01-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-29